

特別講演会要旨

雑誌名	東北医学雑誌
巻	127
号	1
ページ	139-148
発行年	2015-06
URL	http://hdl.handle.net/10097/00128643

特 別 講 演 会 要 旨

2014 年 11 月から 2015 年 5 月までの間に東北医学会主催で行われた特別講演会は次のとおりです。

1. 2014 年 11 月 17 日 (月) 遺伝子発現制御分野担当

Dr. Paul-Henri Romeo : The Institute of Cellular and Molecular Radiobiology, CEA

“Revisiting the effects of irradiation on hematopoietic stem cells”

要旨：フランス CEA の Paul-Henri Romeo 先生によるセミナーが開催され、放射線に対する骨髄幹細胞の応答について、最新の知見をお話いただいた。

前半は、低線量の放射線照射に対する造血幹細胞の応答についてであった。骨髄前駆細胞と比べて、より未分化な骨髄幹細胞の方が放射線抵抗性を示すことがこれまでに報告されているものの、低線量曝露が骨髄幹細胞にどのような影響を与えるかについては不明な点が多い。骨髄の各分画細胞を単離し、放射線照射での細胞生存率を測定したところ、骨髄前駆細胞では線量と生存率の間に単純な相関関係を認めたが、骨髄幹細胞では 2 峰性の生存率曲線であった。つまり、骨髄幹細胞では低線量 (0.02 Gy) と高線量 (2.5 Gy など) では異なる影響があることが示唆された。面白いことに、酸化ストレス応答の鍵因子である Nrf2 が欠損した幹細胞では、低線量照射に対する細胞障害がより顕著になり、逆に Nrf2 が活性化した幹細胞では、障害が軽減した。すなわち、低線量照射に対する骨髄幹細胞の抵抗性は Nrf2 活性の程度に依存することが明らかになった。一方、p53 機能と低線量照射の関係を調べたところ、核内における p53 の機能との関係は認められず、ミトコンドリアにおける p53 機能が重要であることがわかった。

後半は、高線量率の放射線が細胞にもたらす影響についての興味深い内容であった。臨床的な放射線治療において、副作用対策のために照射線量には上限がある。例えば、TBI (total body irradiation) は一つの指標とされ、マウスではこれまでの照射方法では TBI : 10 Gy が致死線量とされている。そこで、FLASH という新しい照射方法を開発した。FLASH は 50 Gy/秒という、これまでの照射方法 (0.032 Gy/秒) と比較して超高線量を短時間で照射できる方法である。マウスに FLASH で TBI : 20 Gy を照射しても致死性的とならず、白血病モデルも肺がんなどの固形がんモデルも、がんの治療が可能であった。このように FLASH は少ない副作用で、高線量照射により治療できる方法として臨床応用が期待される。

以上、放射線が生体に及ぼす影響を一言で論じることの難しさと、生体にとって有益な放射線の利用方法にまだま

だ工夫の余地があることを強く感じさせられる講演であった。

(文責：本蔵陽平)

2. 2014 年 11 月 18 日 (火) 病理診断学分野担当

Dr. R. A. Smith : Griffith Health Institute, Griffith University, Griffith University, QLD, Australia

“Relevance of the GAEC1 oncogene in the development and progression of cancer : Amplification and copy number variation affect risk and pathological characteristics.”

要旨：GAEC1 (gene amplified in esophageal cancer 1) is an oncogene located at 7q22.1. It has been previously found to be amplified in oesophageal cancer cell lines and primary tumours, and transforms benign cells on transfection. We were interested in identifying whether GAEC1 amplification was a factor in the development of other cancers and undertook studies regarding some of its potential effects in colorectal and breast cancer. In colorectal cancer we undertook determination of the copy number status of GAEC1, and its correlation with clinical pathological data in Australian and Japanese patients with colorectal cancer (CRC). In breast cancer, we investigated the potential existence of a natural copy number variation of GAEC1 and its impact on the risk of development of breast cancer.

The copy number of GAEC1 was studied by evaluating the amplification of GAEC1 DNA in 259 colorectal tissues (144 adenocarcinomas, 31 adenomas and 84 non-neoplastic tissues) from Australian patients and 70 adenocarcinoma patients from Japan, using quantitative PCR. The existence of a GAEC1 copy number variant was assayed by the quantitative PCR amplification of GAEC1 DNA in a population of 190 Caucasian breast cancer patients and 190 age and sex matched controls. Extent of the copy number variation was constrained through the use of Affymetrix Cytoscan CGH arrays coupled to PCR amplification of loci up and downstream of GAEC1.

Copy number variation of GAEC1 was significantly higher in CRC compared to the non-cancer tissues ($p < 0.0001$). Higher GAEC1 copy number were noted in distal compared to proximal colorectum ($p = 0.03$). GAEC1 copies were significantly higher in CRC with lower grades (well or moderately

differentiated) compared to high grade CRC ($p=0.03$). In addition, patients with high *GAEC1* copies showed longer survival period compared to patients with fewer or normal *GAEC1* copies (60 months versus 30 months, $p=0.02$). Compared to the Australian population, the Japanese population showed no significant differences in pathological or clinical parameters, and the relationships noted for *GAEC1* in the Japanese population were similar to those obtained in the Australian population. In the breast cancer population we identified a novel, natural copy number variant of *GAEC1*. Affymetrix Cytoscan HD arrays and further qPCR, we have constrained the boundaries of the copy number variant to between 1,700 and 400 bp upstream and 147 and 394 bp downstream of *GAEC1*. Additionally, we also assessed the effect of the copy number variant on breast cancer risk in the studied population. Chi-square analysis of the most common Δ t genotypes indicated a significant ($p=0.05$) difference between the populations. Analysis of high vs. low gene dose indicated that increased gene dose of *GAEC1* significantly increased breast cancer risk in the studied population ($p=0.03$, OR 1.552 (95% CI 1.035-2.338)).

This is the first study showing significant correlation of *GAEC1* copy number variation with survival in CRC and shows a significant relationship between *GAEC1* copy number and clinical and pathological features of CRC as well as risk of cancer development in breast cancer. The results suggest that *GAEC1* is a potentially important component in the pathogenesis of multiple cancers and the natural copy number variant in the gene may contribute to the risk of cancer development.

(文責：笹野公伸)

3. 2014 年 11 月 25 日 (火) 病理診断学分野担当

Dr. Rex K.H. Au-Yeung, MB BS: Department of Pathology The University of Hong Kong

“Molecular pathogenesis and targeting of nasal-type NK/T cell lymphoma”

要旨: Nasal-type NK/T-cell lymphoma (NKTCL) is an uncommon but highly aggressive Epstein-Barr virus-associated lymphoid neoplasm with poor patient survival. NKTCL is prevalent in Asia and South America but is rare in the United States and Europe. Histological diagnosis is based on demonstrating abnormal lymphoid cells of NK or T-cell lineage that expresses cytotoxic markers and Epstein-Barr virus encoded small RNAs (EBER). The dexamethasone, methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, and etoposide (SMILE) chemotherapy regimen used in Hong Kong appears promising in improving patient survival. Our group has been systemati-

cally studying the molecular pathogenesis of NKTCL with the overall aim of finding better prognostic biomarkers, and novel therapeutic targets for this largely fatal malignancy. Major molecular characteristics of NKTCL include frequent deletions of chromosome 6q, and constitutive activation of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3). Our recent research findings show that receptor-type protein tyrosine phosphatase kappa (PTPRK), the only protein tyrosine phosphatase within the 6q region containing a STAT3-specifying motif, negatively regulates STAT3 activation in NKTCL. PTPRK underexpression, either from monoallelic deletion or promotor methylation, accounts for STAT3 activation in NKTCL and contributes to NKTCL pathogenesis. Methylated *PTPRK* significantly correlates with advanced-stage disease as well as unfavorable prognosis in NKTCL patients treated with the SMILE regimen. Because the tyrosine phosphatase cytoplasmic domain enables PTPRK to function as a negative regulator of tyrosine kinases, we speculate that losing PTPRK expression contributes to the abnormal tyrosine phosphorylation of several additional kinases other than STAT3 in NKTCL cells. Current studies are being carried out to identify other substrates of PTPRK, to assess the possible involvement of additional signaling pathways that may act in concert with STAT3 in the molecular pathogenesis of NKTCL, and to identify new therapeutic targets for developing effective treatment strategies.

(文責：笹野公伸)

4. 2014 年 12 月 4 日 (木) 呼吸器内科学分野担当

Prof. Peter J Barnes: Head of Respiratory Medicine, Imperial College London Airway Disease Section, National Heart and Lung Institute, London, U.K

“New therapeutic targets in COPD”

要旨: 平成 26 年 12 月 4 日に呼吸器内科学講座主催で「呼吸器疾患研究の最前線」と題し、東北医学会特別講演会が良陵会館で開催されました。特別講演には英国心肺研究所 Imperial College London の呼吸器部門教授の Peter J Barnes 先生をお招きし、「New therapeutic targets in COPD」として COPD の治療の可能性に焦点を当て、ご講演いただきました。Barnes 教授は COPD および喘息の研究分野では世界の第一人者であり、当日は多くの方が聴講されておりました。講演の内容として、① COPD の抗炎症治療として吸入ステロイドに対する抵抗性、② COPD で見られる細胞老化、③ COPD 肺における肺胞マクロファージの貪食機能の低下、の 3 点について、その機序と治療の可能性についてご講演されました。具体的には、COPD の肺の炎症のステロイド抵抗性は、主として酸化ストレスから生じる PI3-K δ の活性化-HDAC2 の不活化が原因であり、その治

療薬の可能性として PI3-K δ 阻害剤が HDAC2 を活性化し、ステロイド抵抗性を改善する可能性が示唆されるというものでありました。次に抗酸化ストレス療法として Nr2f2 の活性化が HDAC2 の活性化をもたらす可能性について言及されました。さらに、COPD の肺構築細胞で見られる細胞老化は、酸化ストレスの結果、sirtuins (SIRT1, SIRT6) が発現低下することでもたらされるという話をされました。そして sirtuins の活性化剤として resveratrol の効果や sirtuins の上流シグナルである mTOR 阻害剤の可能性についても解説されました。最後に COPD の肺胞マクロファージでは microtubular dysfunction が生じており、この結果、食能が低下している可能性について示唆され、microtubular stabilizer が将来的に有用かもしれないとのことでした。以上、原因治療が未だ困難な COPD の治療に対する最先端の内容で、参加者からも活発な質疑がなされ、本特別講演会は極めて有意義なものとなりました。

(文責：杉浦久敏)

5. 2014 年 12 月 19 日 (金) 腎・高血圧・内分泌学分野担当

Prof. Laszlo Rosivall, MD, PhD, DSc : International Nephrology Research and Training Center Semmelweis University

“Regulation of Glomerular Filtration Rate-Functional morphological correlation of Juxtaglomerular Apparatus—Review of about half a century long researcher's life —”

要旨：László 先生はハンガリーで最も由緒ある大学 Semmelweis University の病理の教授で、医学部長や副学長なども務めました。彼の専門は多岐にわたりますが、腎臓の微小循環とレニン・アンジオテンシン系です。一般に糸球体濾過は糸球体係蹄からのみであると考えられていますが、彼は、輸入細動脈の末端部の内皮細胞間に間隙があり、輸入細動脈の糸球体濾過に寄与しているという新しい考え方と、それを、支持する形態学的観察結果を示しました。また、レニンは胎児や乳幼児期には輸入細動脈のみならず、小葉間動脈や弓状動脈などもっと近位部にみられるが、それが成長に伴って、輸入細動脈の末端部に限局してくること、さらに、レニン・アンジオテンシン阻害や減塩などにより、レニン含有細胞は輸入細動脈末端部からより近位側に広がっていき、その機序についても述べました。László 先生は彼がハンガリーの中で展開している活動についても講演してくれました。彼はハンガリー腎臓財団の生みの親で、財団は満 25 年になります (1988 年創立)。彼は、ハンガリーという極めて経済的に困難な国において、今でも大きな夢を描いています。常に、ハンガリーの腎臓学の発展を考え、後進を育てています。László が言っていました。「やりたいことや夢は大きいですが、なかなかハンガリー

の国の状況が許さない」。それでも彼は世界の腎臓学者の信頼を集めて、現在、国際腎臓学会の理事でもあります。ハンガリーがソビエトから解放されたのは 1989 年で、ハンガリー腎臓財団はそのころに創設された。自由になる資金も乏しく、このような財団を立ち上げるコンセプトさえない時代であったろう。それでも彼はそれを実行し、PhD プログラムを立ち上げ、これまでも何人もの人材を育て上げ、その薫陶を受けた者は世界で活躍しています。さて、László は何とジプシーの教育プログラムに取り組んでいます。ジプシーはヨーロッパでは大きな問題であり、László はその問題の解決に大切なのは教育であると確信して、自らそれを行動にうつしています。さらに、1993 年、彼は Budapest Nephrology School を立ち上げました。このような活動は、国際腎臓学会やヨーロッパ腎臓学会が認め賞賛するところとなり、それらの協賛も得るまでになりました。「人の価値は信頼」ということを彼は身をもって示しています。国際学会などで László とは何度も会っていますが、彼の活動を知り実に心が洗われるようでありました。

(文責：伊藤貞嘉)

6. 2015 年 1 月 21 日 (水) 呼吸器内科学分野担当

Dr. Jan Stolk : Department of Pulmonology, Leiden University Medical Center

“Mesenchymal stromal cell mediated treatment for patients with emphysema”

要旨：慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) は代表的な慢性呼吸器疾患の一つであり、2005 年の WHO の統計では年間 300 万人が COPD により命を落とし、死亡原因の第 4 位を占め、世界的な健康への脅威となっている。COPD は喫煙に起因する肺胞の破壊や気道炎症が生じ、不可逆的な気流閉塞を示す。現在 COPD に対しては禁煙、長時間作用型気管支拡張剤を中心とした薬物療法が治療の主体を占めているが、肺胞破壊病変を修復するような根治的な治療は現時点では開発されていない。

近年、間葉系幹細胞が再生・細胞治療のツールとして注目を集めている。間葉系幹細胞は骨・軟骨・脂肪細胞など間葉系に属する細胞への分化能を有し、再生医療の材料として注目されている。さらに、近年の研究にて間葉系幹細胞は増殖因子等の放出を介し、傷害した臓器実質細胞の修復を促す効果があることが示唆されており、細胞治療において注目されている細胞である。間葉系幹細胞の中で、骨髄間葉系幹細胞は骨髄穿刺によって容易に採取できることもあり、臨床応用研究が精力的になされている。演者らは骨髄間葉系幹細胞の組織修復効果に着目し、肺容量減少手術 (以下 Lung Volume Reduction Surgery, LVRS) の適応となった COPD (高度肺気腫) 患者を対象に、自己骨髄間葉

系幹細胞の投与臨床試験を行った。方法は左側の LVRS を施行・同時に骨髄を採取し、3週間後に採取した骨髄より培養した骨髄間葉系幹細胞を患者に移入、さらに8~10週間後右側の LVRS を施行した。投与された患者に有害事象は認めず、自己骨髄間葉系幹細胞の投与は安全な方法であると考えられた。自己骨髄間葉系幹細胞を投与された後に切除された右側の肺組織は血管内皮マーカー (CD31) 陽性の細胞が投与前に切除された左側肺組織に比し3倍以上に上昇していた。これらの結果から、骨髄間葉系幹細胞の肺実質の血管増生を促している可能性が示唆され、破壊された気腫肺の修復・再生を促している可能性が示唆された。今後、長期の臨床効果について検討を継続している。

(文責：山田充啓)

7. 2015年2月16日(月)腎・高血圧・内分泌学分野担当

Prof. Paul J. Anderson : Division of Rheumatology, Immunology and Allergy Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School

"Angiogenin, tRNA and Amyotrophic Lateral Sclerosis"

要旨：生体は、酸化ストレス、虚血、薬剤、放射線など様々な外敵ストレスにさらされる。ストレスに対応するために生体は多様な細胞内応答メカニズムを有している。これらの細胞内応答メカニズムを介して細胞はストレスの軽減、細胞障害からの回復、アポトーシスなどの細胞死の誘導の制御を行う。ストレス応答メカニズムにおいて、RNA からタンパク質を合成する経路である「翻訳」は重要な制御ステップである。ストレス環境下では細胞はストレス応答に必要な蛋白質の合成を促進する一方、その他の蛋白質の合成を抑制することで消費エネルギーを抑え生き延びようとする細胞応答メカニズムが働く。このストレス応答メカニズムとしての翻訳制御における転移RNA (transfer RNA, 以下 tRNA) の重要性が近年報告されてきている。

tRNA は古典的働きとして、蛋白質の翻訳時にメッセンジャー RNA 上の塩基配列に対応したアミノ酸をリボソームへと運搬を行う。しかし、tRNA はこのアミノ酸の運搬のみならず細胞障害時の制御に重要な役割を果たしている。ストレス環境下では RNase A ファミリーに属する angiogenin (別名, RNase 5) と呼ばれる RNA 分解酵素の一種が細胞内で tRNA をアンチコドンループの部分で半分切断し、tRNA derived stress-induced fragments (tiRNA) と呼ばれる短いフラグメントを産生する。そして、このストレス応答性に産生された tiRNA は蛋白質の翻訳を全般的に抑制する作用を発揮し、細胞ストレス時の翻訳抑制に寄与している。またストレス応答における tRNA のその他の働きとして細胞障害時にミトコンドリアから放出されたチトクローム C と結合することでその後に引き続くアポトー

シスシグナルの抑制を行い細胞の生存に関与することが報告されている。このようにストレス応答や細胞障害制御における tRNA の重要性が報告されており、細胞障害時における tRNA の役割や挙動を解明することは新たなストレス応答や細胞障害のメカニズムの発見につながると考えられた。

(文責：阿部高明)

8. 2015年2月26日(木)医化学分野担当

James Douglas Engel : Univ of Michigan, Dept. of Cell & Developmental Biology

"GATA3 function in T-cell development"

要旨：本講演では T 細胞分化過程での、転写因子 GATA3 の機能に関しての解析結果が紹介された。GATA3 欠損胎児肝細胞の放射線照射マウスへの移植実験の結果、骨髄中の T 細胞前駆細胞は野生型細胞と同様に維持されていた。そこで、胸腺内での分化段階で GATA3 が重要であると考え解析を進めた結果、胸腺内での最も未分化な T 細胞前駆細胞である、初期前駆 T 細胞 (ETP) の維持に GATA3 が必須であることが明らかとなった。一方、造血幹細胞での条件付き GATA3 欠損マウスでは、5-FU (フルオロウラシル) による骨髄抑制からの回復が障害されることから、GATA3 が造血幹細胞の維持に重要な役割を果たすことが明らかとなった。

T 細胞分化各段階における *Gata3* 遺伝子発現解析の結果、ETP では単一の *Gata3* 遺伝子座からの遺伝子発現を示し、β 選択チェックポイント後の DN (double negative; CD4⁻CD8⁻) 4 に該当する細胞では、2 つ相同染色体からの *Gata3* 遺伝子が発現していることを見いだした。更なる解析から、GATA3 が TCRβ 遺伝子再編成を促進させる機能を有することが明らかとなった。以上の解析から、T 細胞分化の進行に伴う、*Gata3* 遺伝子のバイアレリック発現による発現上昇が TCRβ 遺伝子再編成と T 細胞成熟に必須であることが示唆された。

(文責：森口 尚)

9. 2015年2月27日(金)心臓血管外科学分野担当

Dr. Ahmad Moustapha : Regina General Hospital, Canada, Department of Cardiovascular Surgery

"Current practice and future prospects for cardiovascular surgery in Western Canada"

要旨：The practice of Cardiothoracic Surgery in Saskatchewan differs from elsewhere in Canada due to many factors that are mostly a result of the geographic distribution of our sparse population of most of the province. Having only two cardiothoracic centers servicing an area of 651,900 km² which is almost twice the size of Japan with a population of only 1.13 million presents challenges for both the surgeons and patients.

These challenges include lots of travelling for patients and surgeons who have clinics in remote areas, use of nurses, nurse practitioners and tele health to communicate with patients in remote areas, reliance on sophisticated methods of transportation of critically ill patients and traumas, like helicopters and mobile intensive care units and now an influx of a very diverse group of immigrants with rare diseases as a result of our booming economy. Thus Regina Cardiac surgeons have a unique practice spectrum in Canada. We provide cardiac and thoracic surgical care as well as device implants, which in most centers are done by electrophysiology cardiologists. Our patient volumes do not justify having separate services for each speciality. As well our referral pattern is quite different as most thoracic referrals come from family doctors or nurse practitioners rather than specialists like oncologists or pulmonologists. As the high risk surgical center for the province we see patients who are higher risk surgical candidates and have been turned down for surgery elsewhere. If a patient requires prolonged ECMO and cannot be weaned off they would need transfer to a larger cardiac centre as we have no transplant service and no ventricular assist devices. This only happens rarely and patients and their families are made aware of this when such potential patients are identified preoperatively. These cases have allowed us to improve on transport possibilities as we now have a mobile ICU ambulance which is very sophisticated and has been used successfully. Our experience continues to show that patients clearly prefer to be operated upon in their home province if at all possible.

(文責: Dr. Ahmad Moustapha)

10. 2015 年 3 月 16 日 (月) 医化学分野担当

Professor Keith Blackwell: Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School

“Diverse SKN-1/Nrf functions in *C. elegans*”

要旨: 近年, 高齢化は世界規模で進行しており, 深刻な問題となっている。そのため, 老化メカニズムの解明は, 健康長寿を脅かすがんや糖尿病などの治療開発にもつながる。線虫 (*C. elegans*) は, 遺伝子から細胞, 動物個体レベルまで観察できる生物モデルであり, 遺伝子数はヒトの半分であるが, その約 74% がヒトと類似したアミノ酸配列を有している。また 16 日という平均寿命であることから, 比較的短期間で老化に関連する生物学的イベントの観察・実験が可能である。このたび, 公演を依頼したジョスリン糖尿病センターの Blackwell 教授は, ヒト *NRF* の線虫オルソログである転写因子 *SKN-1* に関する研究の第一人者であり, *SKN-1* が酸化ストレスや代謝・ER ストレスの制御作用によって寿命延長に直接関与することを明らかにして

きた。*C. elegans* において耐性幼虫期 (dauer) に移行することは, 飢餓という代謝ストレスから自身を保護する生体防御手段であるが, インスリン受容体に当たる *daf2* に変異のある個体は, 一定の飼育条件下では耐性幼虫の形態をとらずに寿命が延長し, *SKN-1* 依存的なコラーゲン産生上昇が認められた結果を紹介いただいた。今回のインスリン受容体変異モデルの解析により, *SKN-1* シグナル系による細胞外マトリクス環境の制御によって, 食餌制限下での寿命延長が決定される新たなメカニズムの存在が解明された。さらに, 生殖幹細胞抑制モデルでは, *SKN-1* によるプロテアソーム系の活性化や脂質代謝異常の制御を介して *C. elegans* の寿命延長が認められる新たな知見を提供いただいた。

今回 *SKN-1* による代謝ストレス抑制作用が直接寿命を制御する可能性が示されたが, 脂質代謝異常はヒトの生活習慣病とも関連する興味深い知見である。*C. elegans* の遺伝学・生化学的解析に基づいた本研究の成果から, 今後はさらに高等生物の寿命制御に潜む分子メカニズムの解明が期待される。

(文責: 柳下陽子)

11. 2015 年 3 月 23 日 (月) 内部障害学分野担当

Prof. Dayi Hu: Heart Institute Intervention Center, People Hospital of Peking University

“Status and Overview of Cardiovascular Disease in China”

要 旨: The cardiac rehabilitation (CR) has 200 years history. CR in United States, Europe, and Japan has well established, with a practical guide, mature model and medical insurance support. In China, CR started in 1986. The First CR Center was found by Professor Qu Lei in Hebei Provincial Hospital. Because no reimbursement to CR, only 6 CR Centers survived in 2012. The prevention of cardiovascular disease (CVD) and cardiac rehabilitation in China are under the developing stage. The opportunities and the challenges coexist.

The average life expectancy in Beijing is more than 80 years. However, the average healthy life expectancy is only 60 years, 10 years shorter than in developed countries. China is gradually entered the aging society. According to the sixth National Census in 2010, Population of the age of ≥ 65 years was 178 million (13.26%). With China's rapid economic development, people's diet and lifestyle have been changed dramatically. High-fat, high-calorie westernized diet; stress; sedentary life-style; make the prevalence of cardiovascular disease continue to rise. More people start to have his first CVD event at younger age. The total number of patients with CVD in China is about 230 million; one of

every five adult is suffering from CVD. Rapid and sustained rise in prevalence of CVD increases the need of cardiac prevention and rehabilitation more urgent. Although the number of PCI, ICD and CRT has been increased very rapidly in China, there is no decrease in the morbidity and total mortality in patients with CVD. CR and secondary prevention will change fundamentally the simple biomedical model, and provide a long-term integrated medical services and care for patients from psychological, biological and social aspects. The new medical reform policy is needed to accelerate the establishment of social capital to set up private medical institutions, promote the build-up of health services system, and encourage foreign investment and social capital directly to invest in rehabilitation and geriatric care.

Chinese medical system is highly centralized. Big-sized hospitals with thousand beds are mainly located in big capital cities. These hospitals do not have interest in cardiac prevention and rehabilitation. Limited medical resources are mainly used to manage acute events and diseases at end-stage. In spite of reimbursement for cardiac prevention and rehabilitation, understanding of importance of rehabilitation for cardiac patients is necessary.

(文責：曹 鵬宇)

12. 2015 年 4 月 10 日 (金) 耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野担当

Michael L. Hinni, M.D.: Mayo Clinic Otorhinolaryngology (ENT)

“TLM (transoral laser microsurgery) for cancer of larynx-pharynx.”

要旨：近年、多くの施設における咽喉頭癌の治療として、CRT (chemoradiation, 化学放射線治療) が標準治療として選択され施行されている。しかしながら CRT による有害事象、特に晩発性の有害事象が明らかになってきていることもあり、新たな機能保存を目的とした治療として経口の腫瘍切除手術が開発された。多数の論文が、TLM (transoral laser microsurgery) が早期咽喉頭癌の治療において、CRT と同等あるいはそれ以上の腫瘍治療効果と治療後の機能保存が達成されたことを報告している。進行癌においても症例によっては TLM の適応がある。

MCH (Mayo Clinic Hospital) で行っている TLM は、切除標本断端にインクで印をつけ術中に病理医と直接検討することにより、安全切除域を確保し、局所再発率を抑えることに成功している。また in-out の咽喉頭解剖は重要であり、上喉頭神経、上喉頭動脈、舌動脈、顔面動脈の走行および位置を理解して手術に臨むべきである。MCH で毎年行っている Workshop に参加し、cadaver 実習することを勧める。術中・術後出血防止のためには止血クリップやバイ

ポーラ、サクシオンコアギュレータなどのデバイスを適切に用いている。特に舌動脈の分枝は複雑なネットワークを構成しており、慎重な止血操作を要する。気管切開はほとんどの症例で必要がない。MCH での治療成績、術後機能は良好であり、TLM にかかる医療コストは CRT の約 10 分の 1 である。最先端のロボットを用いた経口の腫瘍切除手術も試されているが、限定された working space、手技の煩雑さ、コストの面からも、現時点で TLM より優れているとは言い難い。

(文責：渡邊健一)

13. 2015 年 4 月 27 日 (月) 病理診断学分野担当

Marco Volante MD, PhD: Department of Oncology, University of Turin at San Luigi Hospital, Pathology Unit, Italy

“Predictive pathology in the field of neuroendocrine tumors”

要 旨：The well known classification of neuroendocrine neoplasms of the gastro-entero-pancreatic (GEP) system as well as of the lung have a proven prognostic validity, but only partially help to predict the response to specific therapies. Morphology alone has no specific predictive role, although mitotic index *per se* is a classification or a grading criterion in lung and GEP locations, respectively. Ki-67 is a relevant prognostic marker and can indirectly predict response to chemotherapy and it is therefore used generally to select patients for biotherapy or chemotherapy, using a cut off of < or >10%, respectively (1). Biotherapies approved in the field of neuroendocrine tumors include somatostatin analogs, mTOR inhibitors and tyrosine kinase inhibitors acting as anti-angiogenic drugs. The use of somatostatin analogs in these tumors is a well established strategy to both control hormone secretion and inhibit cell proliferation, and stems from the evidence of a very high prevalence of expression of somatostatin receptor (SSTR) subtypes in neuroendocrine tumors both of low and high grade. The expression of SSTR, especially of the type 2A, has been shown to predict response to somatostatin analog treatment, paralleling the information derived from octreotide scintigraphy. Several different scoring systems for SSTR immunohistochemical detection — in a way similar to what commonly done for other receptors such as HER2 in breast cancer — have also been proposed (2,3). Inhibitors of the mTOR pathway are indicated in neuroendocrine tumors, with special reference to those of low to intermediate grade, but the exact cellular molecules predicting response to these agents are still to be defined. In vitro studies suggested that high levels of phosphorylated forms of mTOR and of its downstream effectors are associated to a better response (4), but

data at the tissue level and in large series are scarce and controversial. As to concern chemotherapy, platinum-based regimens are the standard treatment for high grade carcinomas, whereas in advanced low to intermediate grade tumors streptozotocin, antifolate compounds and temozolomide are considered. At variance with other cancer models, data on the clinical value of biomarkers associated with response to chemotherapy in neuroendocrine neoplasms are scarce. Thymidylate synthase gene expression levels and O-6-methylguanine-methyltransferase (MGMT) enzyme promoter methylation have been associated to the response to 5-FU (5) and temozolomide (6), respectively. Data from gene expression profiling and mutational analyses are currently emerging, providing a more detailed map of different molecular activation pathways, potentially leading to a more accurate molecular classification of neuroendocrine tumors as well as to the discovery of new therapeutic targets. The combination of mutational profiles with those of up- or down-regulated genes also by gene gains or losses may ultimately provide a better characterization of neuroendocrine tumor histological types in terms of response to specific chemo- or bio-therapies.

(文責：笹野公伸)

14. 2015年4月28日(火) 病理診断学分野担当

Dr. Gemma Petts : Imperial College London

“The liver biopsy in alcoholic hepatitis : data from the steroids or pentoxifylline in alcoholic hepatitis (STOPAH) clinical trial.”

要旨 : **Introduction** : The European Association for the Study of the Liver guidelines recommend the use of liver biopsy to confirm alcoholic steatohepatitis (ASH) in patients suspected to be suffering from alcoholic hepatitis and who are classified as high risk after prognostic assessment. Despite this it was only in 2014 that Altamirano et al published the first prognostic liver biopsy based scoring system for the evaluation of ASH (the Alcoholic Hepatitis Histological Score or AHHS). This work sought to validate their scoring system and further explore the utility of the liver biopsy in ASH.

Methods : Two independent histopathologists, blinded to treatment and outcome, centrally reviewed liver biopsies of patients with clinically high-risk alcoholic hepatitis who had been recruited to the STOPAH trial.

Results : 93 (47%) of the 208 biopsies received were both adequate in quality and taken between admission and day 5 of trial treatment. 88% (82/93) had histological features diagnostic of ASH.

Where data was available, 89% (32/36) of cases obtained as

routine clinical practice were diagnostic of ASH. This fell to 79% (15/19) when the patient was biopsied for diagnostic uncertainty. Clinically more severe liver disease was associated higher rates of ASH diagnosis (82% of GAHS ≤ 8 vs. 97% of GAHS >8).

At 28 days, mortality was 12% (9/78) and was not affected by treatment arm.

65% (53/82) of biopsy proven cases of ASH were classified as severe by AHHS. This group had a significantly higher 28 day mortality rate than those classified as mild/moderate (18% vs. 0%, Fisher's exact $p=0.02$). AHHS severity positively correlated with baseline Maddrey's Discriminant Function and Glasgow Alcoholic Hepatitis Score ($r=0.2$, $p=0.045$ and $r=0.3$, $p=0.01$).

Clinical parameters of severe disease positively correlated with biopsy features of severe disease including :

- serum bilirubin with bilirubinostasis and hepatocyte ballooning ($r=0.5$, $p<0.0001$ and $r=0.4$, $p=0.0006$ respectively)

- serum white cell and neutrophil count with lobular inflammation, hepatocyte ballooning and Mallory-Denk bodies ($r=0.4$, $p<0.001$, $r=0.4$, $p<0.001$ and $r=0.4$, $p<0.001$)

Elevation of serum alkaline phosphatase (ALP) and bilirubin are usually associated with more severe liver disease, however in this study they were seen to negatively correlate with biopsy features of more severe disease :

- serum ALP negatively correlated with ductular changes ($r=-0.2$, $p=0.04$)

- serum bilirubin negatively correlated with Laennec fibrosis grading ($r=-0.3$, $p=0.01$)

Conclusion : This work goes some way towards validating the AHHS classification. The work also highlights the parallels between clinical and histological parameters and documents negative correlations seen in other liver diseases but not previously noted in ASH.

(文責：笹野公伸)

Dr. Harry R Haynes : University of Bristol and North Bristol NHS Trust

“An analysis of PPAR expression in human gliomas : its use as a novel diagnostic, prognostic and predictive biomarker”

要旨 : This research project aims to investigate a novel biomarker (PPAR : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) which may better predict prognosis and provide a beneficial treatment target in adult gliomas.

A recent retrospective cohort study revealed that patients treated with PPAR γ agonists had a lower incidence of high

grade gliomas. It has been shown that PPAR γ agonists have antiproliferative and proapoptotic effects on both in vitro and in vivo GBM models. Similar agonists have been found to inhibit GBM cell invasiveness. PPAR γ agonists also inhibit the proliferation of brain tumour initiating cell populations in vitro. Furthermore, the invasiveness of glioma cells in vitro has been shown to be reduced and apoptosis induced by the PPAR α agonist fenofibrate. Orally administered pioglitazone (a PPAR γ agonist in current clinical use) crosses the blood-brain barrier and results in significant concentrations of the drug in brain parenchyma in human glioma xenograft models.

We collaborate with a range of groups including Brain Tumour Research Charities, neuro-oncologists, neurosurgeons, neurologists and Bristol Genetics Laboratory. We are proud to have patient representation on our Brain Tumour Bank committee.

(文責：笹野公伸)

Prof. Ian O. Ellis : Department of Cancer Pathology, Faculty of Medicine & Health Sciences, The University of Nottingham, UK

“Looking at Breast Cancer — a Pathologist’s Perspective”

要旨：INTRODUCTION

The future role of Pathology will to improve personalisation of care for breast cancer patients. In the past the importance of the Pathology Laboratory in the field of tumour pathology has been under-estimated and under-utilised, the clinician wanting (and receiving) only a one line report stating the diagnosis. It has, however, now become widely accepted that more information can be gleaned from the histopathological appearance of a tumour and that this may be used to predict the biological behaviour and clinical outcome in many malignancies, including breast cancer. In addition, the use of other techniques, such as immunohistochemistry and molecular examination, has been expanded in the search for features of the tumour which can predict reliably not only the prognosis of the patient but also the potential for response to a given treatment.

PROGNOSTIC FACTORS

Prognostic factors, although not specific predictors of response to a therapy, can be used for appropriate treatment selection of patients with malignancies; those patients who have an extremely good prognosis after tumour excision may not warrant toxic adjuvant therapies which themselves carry a significant morbidity, but those with a poor prognosis may benefit from an aggressive adjuvant approach. Identifying the prognostic features of an invasive breast carcinoma for these

reasons is particularly important as the disease has a markedly variable course; a group of women with “curable” carcinomas who do not receive significant benefit from adjuvant therapy can be identified, whilst others will succumb relatively rapidly to the disease. Because of this widely differing clinical outcome and because breast carcinoma is common, prognostic factors, and more recently predictive factors, in this malignant disease are probably the most widely studied.

PREDICTIVE FACTORS

In breast cancer oestrogen receptor (ER) and HER 2 are the best, and at present the only widely applied example of specific tests used to predict response to a specific therapy in breast cancer management. They are not in our hands of independent significance in predicting prognosis in breast cancer patients due to their close relationship with histological grade. We nevertheless assess ER and HER2 status routinely on patients with invasive breast carcinoma as a predictive factor to assist in selection of appropriate treatment.

FUTURE PREDICTIVE MARKERS

With expanding knowledge of molecular biology of cancer and the availability of the Human Genome Project we are now experiencing a rapid increase in potential molecular targets for drug development. It is inevitable that pathology laboratories will play a pivotal role in developing methods to assess 1) potential efficacy based on signalling pathway changes, 2) identify surrogate endpoints for early clinical trials based on biomarker change, 3) identify markers predictive of response, 4) identify and understand mechanisms of response and failure to respond and 5) integrate diagnostic and predictive testing into routine cancer management.

Methods to address this need have been developed in the form of Biomarker Panels. The most widely used internationally is Oncotype Dx which is based on translation of cDNA expression profiles to a 21 gene analysis assay applicable to formalin fixed paraffin embedded tissue and provides a well validated risk of recurrence profile forms of oestrogen receptor positive breast cancer. Other assays such as NPI+ are in development. NPI+ is based on the observation that established prognostic factors such as grade and stage have differing relevance in different molecular classes of breast cancer. It has a two tier approach, the first involves molecular class identification using a panel of 10 biomarkers. The second applies a bespoke prognostic index, developed for the relevant molecular class, using conventional prognostic factors.

FUTURE CLASSIFICATION

Recent high-throughput genomic studies have offered the opportunity to challenge the molecular complexity of breast cancer and have provided evidence for an alternative method

for classifying breast cancer into biologically and clinically distinct groups based on gene expression patterns. Such new molecular taxonomies have identified many genes, some of which are being proposed as candidate genes for sub-grouping breast cancer. Such studies have been applied on a relatively small number of tumours and require validation in large series and comparison with traditional classification systems prior to acceptance in clinical practice. This has partly been achieved using high throughput tissue screening tissue microarray (TMA) technology. These studies have examined expression of proteins known to be of relevance in breast cancer and have resulted in recognition of classes of breast cancer broadly similar to those identified by gene expression studies. Of note is the recognition of the importance of luminal or basal epithelial differentiation as well as hormone receptor and HER 2 expression. Basal epithelial differentiation or HER 2 expression being associated with an adverse outcome when compared to tumours showing luminal epithelial differentiation and hormone receptor expression. The emergence of next generation sequencing technology and its recent reduction in cost and assay time provides a further platform for analysis of breast cancer biology which is expected to have direct clinical relevance. NGS offers the ability to identify all molecular alterations present in a tumour in one assay. Although currently an exciting research tool a clinical role in multiplexing gene mutation analysis is currently emerging.

(文責：笹野公伸)

15. 2015 年 4 月 29 日 (水) 医学教育推進センター担当

Prof. Shunichi Homma : Division of Cardiology, College of Physicians & Surgeons, Columbia University, New York, NY, U.S.A.

“心房細動における新規経口抗凝固薬の役割～米国の現状”

要旨：コロンビア大学循環器内科教授である本間俊一先生は、米国日本人医師会元会長であり、宮城県医師育成機構が2012年から2回実施している「宮城県の研修医のための短期海外研修」において、研修医の受け入れに尽力されている。今回の講演会には、かつて短期海外研修に参加した研修医、この5月にコロンビア大学を始めとするニューヨークの医療機関を訪問する予定の研修医、さらには米国で臨床研修を行うことに興味を持っている本学医学科の学生も多数参加し、大変な盛況であった。講演は、まず心房細動の患者の抗凝固薬として以前から使われているワルファリンの興味深い歴史の紹介から始まった。1920年、米国で家畜の牛が出血のために多数死亡した。Wisconsin大学の研究等により、餌のスイート・クローバーに含まれる coumarin がカビで代謝されて dicumarol となり、これが

ビタミン K に依存する凝固因子の働きを阻害して、易出血性を引き起こすことがわかった。開発された薬剤は、研究をサポートした Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF) と coumarin の語尾から warfarin と名付けられた。一方、2011 年以来、トロロン阻害薬であるダビガトラン、第 Xa 因子阻害薬であるリバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンが使用できるようになった。大規模臨床試験の結果によれば、これらの新規経口抗凝固薬は、ワルファリンに比べて脳梗塞の予防に関しては同等か優れており、一方、頭蓋内出血は少なく、消化管出血は薬剤により多い、同等、少ないと結果が別れている。薬剤によりその程度は異なるが、ワルファリンと異なり腎排泄性があるため、腎機能の低下している患者への使用には十分な注意が必要である。現在、米国ではワルファリンの使用頻度は低下傾向が続いており、一方、新規経口抗凝固薬では、リバーロキサバンが最も良く使われている。しかし、アピキサバンの使用が最近伸びているとのことであった。ワルファリンと比べて薬価がかなり高い新規経口抗凝固薬であるが、今後、それぞれの特徴を良く理解し、適応を考えて使用する必要があると講演が締めくくられた。最後に、米国でトレーニングを行うことに興味を持っている学生に対してアドバイスがあり、学生からも積極的な質問があった。

(文責：加賀谷豊)

16. 2015 年 4 月 30 日 (木) 病態神経学分野担当

Dr. Kevin Keough : Alberta Prion Research Institute
“Research on prions and prion-like neurodegeneration in Canada”

要旨：カナダも2003年に初めての牛海綿状脳症 Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) が発生した。それを機にしたプリオン病研究の活性化により、2005年に Alberta Prion Research Institute (APRI) が設立され、2015年までアルバータ州においてプリオン研究のための拠点づくりをおこなった。2020年の3月までさらなる研究資金獲得が見込まれている。APRIの研究内容は、BSEのほかプリオンの基本構造や異常化のメカニズムから特定危険部位 (SRM) の有効利用に関する社会経済的効果のある研究に加えて、北米で問題になっているシカの慢性消耗病 Chronic Wasting Disease (CWD)、プリオン病に類似のアルツハイマー病などその他の神経変性疾患にもわたっている。

BSE 研究では、非定型 BSE と従来型 BSE を用いて牛への経口感染実験を行った。その結果、従来型 BSE は経口感染で 100% の感染が成立するのに対して非定型 BSE は子牛では 1/3 の感染が成立するが、一年子では臨床症状を呈するにも関わらず非定型 BSE と診断することは出来ない。このことを論理的に説明することは困難である。非定型 BSE の解明に向けてさらなる研究が必要である。

カナダでは CWD が 2002 年にアルバータ州の東部で初めて診断された。CWD は野生のシカ、エルク、ムースが罹患し、アルバータ州の西部に向かって徐々にではあるが、感染を拡大している。CWD プリオンの特質や排泄様態、土壌を通しての感染などの研究が精力的に行われており、野生動物間の感染のためワクチンによる防除方法も研究対

象である。ヒトへの感染リスクについてはドイツとの共同研究を行っている。アルツハイマー病については、基礎的なことから早期診断、治療に向けた研究にも取り組んでいる。

(文責：北本哲之)